

5

## METHODE POUR UN DIMENSIONNEMENT OPTIMAL DES CELLULES D'APPAREILS DE CHROMATOGRAPHIE DE PARTITION CENTRIFUGE

10 La présente invention concerne une méthode de dimensionnement des cellules d'appareils de chromatographie liquide-liquide centrifuge.

Dans ce type d'appareil constitué par l'interconnexion en série d'une ou plusieurs chaîne(s) de cellules, s'effectue la séparation des constituants d'une charge en solution liquide constituée d'au moins deux constituants de coefficients de partage différents tels  
15 qu'ils sont entraînés à des vitesses inégales par la phase mobile qui peut être l'une ou l'autre des phases liquides.

### ETAT DE LA TECHNIQUE

Une technique connue de séparation de constituants A et B en solution dans un mélange liquide consiste à l'injecter dans une "colonne chromatographique" soumise à une  
20 force centrifuge, qui est conçue pour que l'une des phases liquides puisse être percolée dans l'autre phase liquide et réciproquement (chromatographie dite CCC ou CPC).

Dans la pratique, comme le montrent notamment les brevets FR 2.791.578, US 4.551.251 US 4 877 523 ou US 4.857.187, ce type de système comprend un ou plusieurs empilements de disques entraînés en rotation. Chacun d'eux comporte (Fig.4)  
25 dans son épaisseur et sur toute sa périphérie une succession de cellules CE disposées suivant une direction radiale ou oblique et mises en série par un ensemble des circuits de fines canalisations tortueuses B aux extrémités de chaque cellule. Les circuits de tous les disques communiquent les uns avec les autres. Les cellules CE et leurs circuits de

communication B sont remplis d'une phase liquide stationnaire maintenue en place par la force centrifuge et une autre phase liquide mobile qui percole la phase stationnaire.

La rotation de l'empilement crée un champ d'accélération centrifuge important qui permet de maintenir la phase liquide dite stationnaire fixe tandis que la phase mobile  
5 circule dans le mode dit ascendant (Fig.1A) si elle est plus légère que la phase stationnaire, et en mode descendant (Fig.1B) si elle est plus lourde.

Le processus chromatographique, c'est-à-dire le partage des molécules devant être purifiées entre les deux phases liquides, a lieu dans chaque cellule, et le transfert de masse est favorisé par une bonne dispersion de la phase mobile arrivant du canal dans chaque  
10 cellule.

Pour obtenir une meilleure séparation, il est possible par exemple, comme il est décrit dans la demande de brevet FR-03/08.076, d'injecter la charge en un point intermédiaire de la chaîne de cellules constitutives de la colonne, et de réaliser des cycles alternés de deux phases, avec une première phase durant un premier intervalle de temps où  
15 l'on injecte du solvant plus léger par une première extrémité du dispositif et l'on recueille un premier composant à une deuxième extrémité du dispositif, et une deuxième phase durant un deuxième intervalle de temps où l'on injecte du solvant plus lourd par la deuxième extrémité du dispositif et l'on recueille un deuxième constituant à la première extrémité. On ajuste les durées respectives de la première et de la deuxième phase et/ou les  
20 débits d'injection du solvant plus léger et du solvant plus lourd en fonction des constituants du mélange, de manière à obtenir une séparation optimale.

Quelle que soit sa forme, chaque cellule CPC peut être caractérisée (Fig.2A) par sa longueur  $L$ , mesurée dans une direction radiale (ou proche d'une direction radiale), par sa largeur,  $I$ , mesurée dans une direction normale à (ou proche de) la direction radiale, ces  
25 deux premières grandeurs étant mesurées dans un plan normal à l'axe de rotation  $\Omega$ , et par l'épaisseur,  $e$  mesurée selon une direction parallèle à (ou proche de) l'axe de rotation.

On vérifie facilement que le choix de ces trois dimensions pour un volume donné de cellule, a une grande incidence sur l'efficacité de la séparation obtenue. Le problème de choisir le bon dimensionnement des cellules se pose lorsque l'on veut concevoir un  
30 système de séparation efficace mais aussi lorsque l'on veut en modifier la taille pour passer

d'une installation de type analytique à une installation de type industriel ou réciproquement tout en conservant la même efficacité.

### **La méthode selon l'invention**

La méthode selon l'invention a pour objet le dimensionnement des cellules d'une  
5 colonne de chromatographie liquide-liquide centrifuge comprenant un réseau de cellules  
tridimensionnelles interconnectées en série et communiquant avec des moyens de  
circulation de phases liquides, les cellules étant réparties à la périphérie d'au moins un  
disque entraîné en rotation, deux dimensions des cellules étant orientées dans un plan  
sensiblement normal à (ou proche de) l'axe de rotation du disque. Pour une plus grande  
10 efficacité et un meilleur rendement, on choisit la troisième dimension (e) qui est dirigée  
selon une direction sensiblement parallèle à (ou proche de) l'axe de rotation, de façon  
qu'elle soit au moins égale à l'une des deux autres dimensions (L, l), et de préférence plus  
grande.

Pour augmenter l'échelle des appareils de chromatographie (par exemple pour passer  
15 d'un appareil de chromatographie analytique à un appareil industriel), on augmente de  
préférence la taille des cellules en augmentant essentiellement leur troisième dimension (e)  
et en complément, si nécessaire, les deux autres dimensions (L, l).

Pour diminuer au contraire l'échelle des appareils de chromatographie (passer d'un  
appareil de chromatographie industriel à un appareil analytique), on diminue de préférence  
20 la taille des cellules en diminuant essentiellement leur troisième dimension (e) et en  
complément si nécessaire la première et la deuxième dimensions (L, l), pour conserver la  
troisième dimension (e) au moins égale à l'une des deux autres dimensions (L, l).

Comme on le verra plus en détail dans la suite de la description, cette règle de  
dimensionnement permet d'augmenter l'efficacité et la productivité des appareils de  
25 chromatographie.

### **Présentation succincte des figures**

Les caractéristiques et avantages de la méthode apparaîtront plus clairement à la  
lecture de la description ci-après d'un exemple non limitatif de réalisation, en se  
référant aux dessins annexés où :

30 - les figures 1A, 1B montrent un schéma de principe d'un appareil de séparation  
de type CPC comprenant plusieurs cellules interconnectées associées à des moyens de

circulation de fluides, qui est soumis à une accélération  $g$ , dans le cas où la phase mobile circule dans le mode dit ascendant (Fig.1A) et dans le cas où la phase mobile circule dans le mode dit descendant (Fig.1B), selon qu'elle est plus légère ou plus lourde que la phase stationnaire ;

5       - les figures 2A, 2B montrent deux exemples de cellules de tailles différentes avec des dimensions non homothétiques ;

      - la figure 3 montre un exemple de disque avec des cellules creusées dans son épaisseur ; et

10       - la figure 4 montre schématiquement une disposition des cellules tout autour d'un disque.

### Description détaillée

On a vérifié qu'un film de phase mobile introduit en haut de la cellule a une trajectoire et un comportement étroitement liés aux trois dimensions  $L$ ,  $l$  et  $e$ . L'orientation (Figure 2) du vecteur accélération de Coriolis,  $\Gamma_{cor}$ , qui a une grande importance dans  
15 l'évolution des régimes d'écoulement dans les cellules, différencie fondamentalement les dimensions  $l$  et  $e$  puisqu'il est orienté dans la direction de  $l$  et pas du tout dans la direction de  $e$ .

Il ressort des études que, vu les emplacements des entrées connectant chaque cellule aux canaux qui la lient aux cellules suivante et précédente, une variation des trois  
20 grandeurs  $L$ ,  $l$  et  $e$  a une répercussion très différente sur les caractéristiques hydrodynamiques de l'écoulement dans la cellule.

La nature des écoulements (type film oscillant ou spray) est très fortement corrélée à la vitesse linéaire d'entrée,  $Ve$ , de la phase mobile dans la cellule, laquelle est proportionnelle à la racine cubique du rapport débit volumique / épaisseur  $e$ ; ce paramètre  
25 ( $Ve$ ) est indépendant de  $L$  et  $l$ , et impute à  $e$  un rôle fondamental qui n'a jamais été décrit jusqu'ici. Il faut donc privilégier des profils de cellule qui permettent, en provoquant l'apparition d'écoulements dispersés, de travailler à des débits importants tout en augmentant l'efficacité et la productivité d'un instrument de CPC (temps d'analyse plus courts, et/ou rendements horaires plus élevés).

30       Des études détaillées ont permis de montrer :

a) qu'un accroissement de l'épaisseur  $e$  important au regard des variations possibles de  $L$  et de  $l$  aura des conséquences favorables sur les écoulements, tout en permettant de donner à la cellule une dimension conforme selon les usages à l'échelle préparative ou industrielle ; et

- 5        b) que l'épaisseur  $e$  doit être de préférence supérieure ou au moins égale à toutes les autres dimensions de la cellule.

On a vérifié qu'un système de séparation avec des cellules ainsi conformées privilégiant l'épaisseur  $e$  est bien plus efficace (au sens chromatographique) que les cellules où les deux dimensions  $L$  et  $l$  sont plus grandes, ce qui est le cas dans les systèmes  
10    existant sur le marché.

Le comportement hydrodynamique des fluides présents dans une colonne de chromatographie de partition centrifuge (CPC) est intimement lié, on l'a vu, à la conformation des cellules. Aussi, le changement de la taille des cellules (leur agrandissement pour une utilisation à l'échelle industrielle ou leur rapetissement au  
15    contraire pour une utilisation analytique) par une simple homothétie ne donne pas de bons résultats.

De ce fait, si l'on doit, pour les applications industrielles, agrandir la taille des cellules de CPC (cellule dite analytique de la Fig.2A par exemple), quelle que soit leur forme, il faut essentiellement accroître leur épaisseur  $e$ , et accessoirement augmenter leur  
20    longueur  $L$  et/ ou leur largeur  $l$  (cellule dite préparative de la Fig.2B).

A titre d'exemple non limitatif, on peut choisir des épaisseurs  $e$  au moins deux fois plus grande que les deux autres dimensions.

## REVENDEICATIONS

1) Méthode pour dimensionner les cellules d'appareils de chromatographie liquide-liquide centrifuge comprenant un réseau de cellules tridimensionnelles interconnectées en série communiquant avec des moyens de circulation de liquides, les cellules étant réparties à la périphérie d'au moins un disque entraîné en rotation, une première et une deuxième dimensions (L, l) des cellules étant orientées dans un plan sensiblement normal à l'axe de rotation ( $\Omega$ ) du disque, caractérisée en ce que l'on choisit la troisième dimension (e) qui est dirigée selon une direction sensiblement parallèle à l'axe de rotation, de façon qu'elle soit au moins égale à l'une des deux autres dimensions (L, l).

2) Méthode selon la revendication 1, dans laquelle pour augmenter l'échelle des appareils de chromatographie, on modifie la taille des cellules en augmentant essentiellement leur troisième dimension (e) et en complément si nécessaire, les deux autres dimensions (L, l).

3) Méthode selon la revendication 1, dans laquelle pour diminuer l'échelle des appareils de chromatographie, on modifie la taille des cellules en diminuant essentiellement leur troisième dimension (e) et en complément si nécessaire la première et la deuxième dimensions (L, l), pour conserver la troisième dimension (e) au moins égale à l'une des deux autres dimensions (L, l).

1/2

FIG.1A

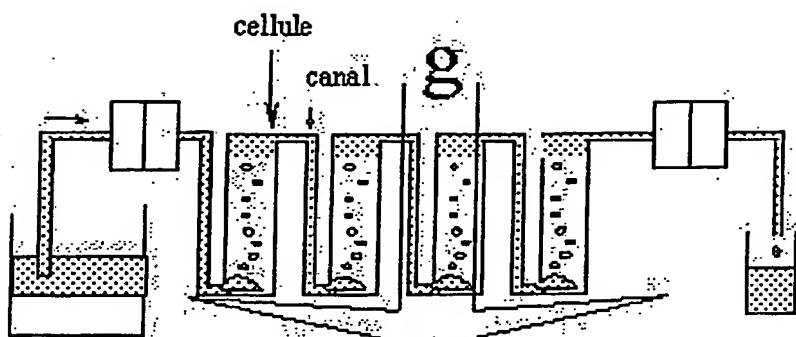


FIG.1B

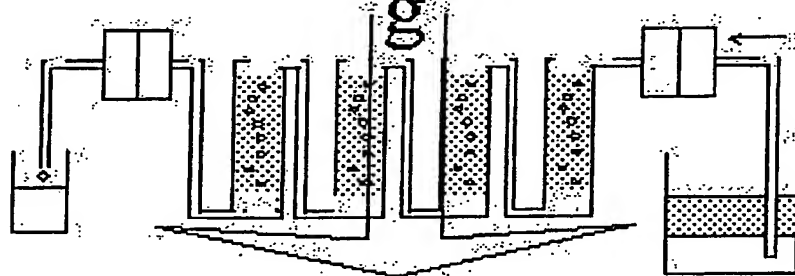
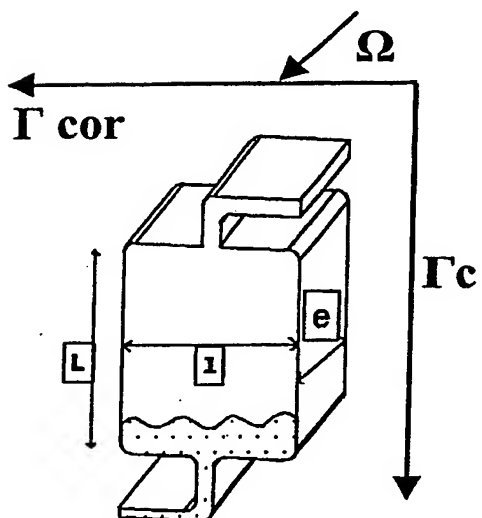
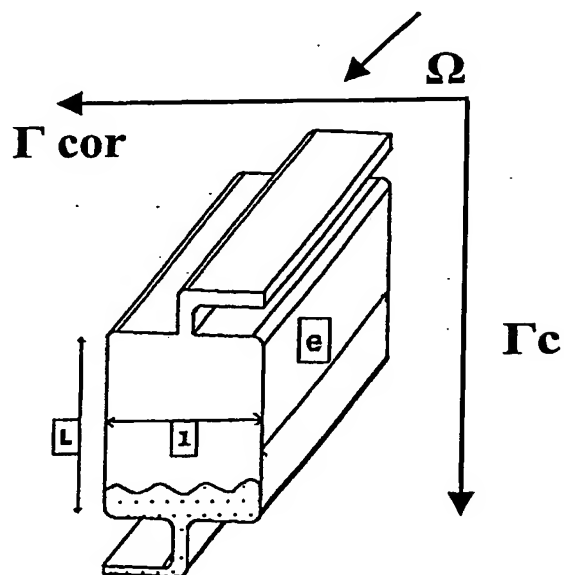


FIG.2A



Cellule analytique

FIG.2B



Cellule préparative

FIG.3

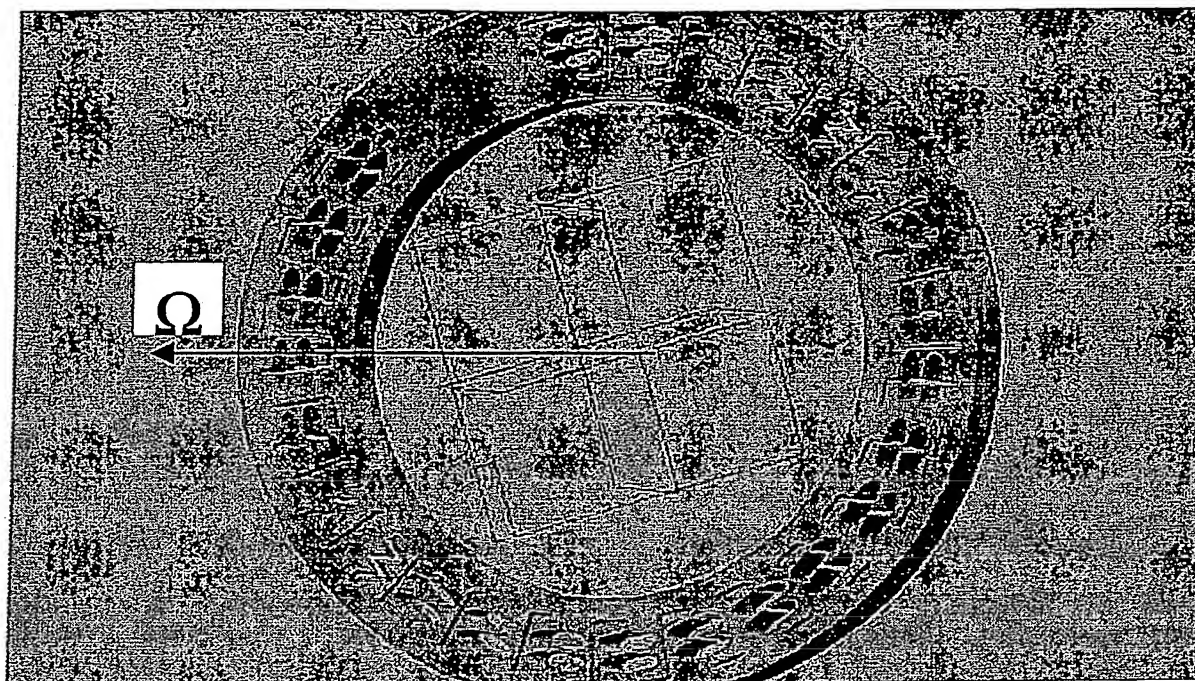
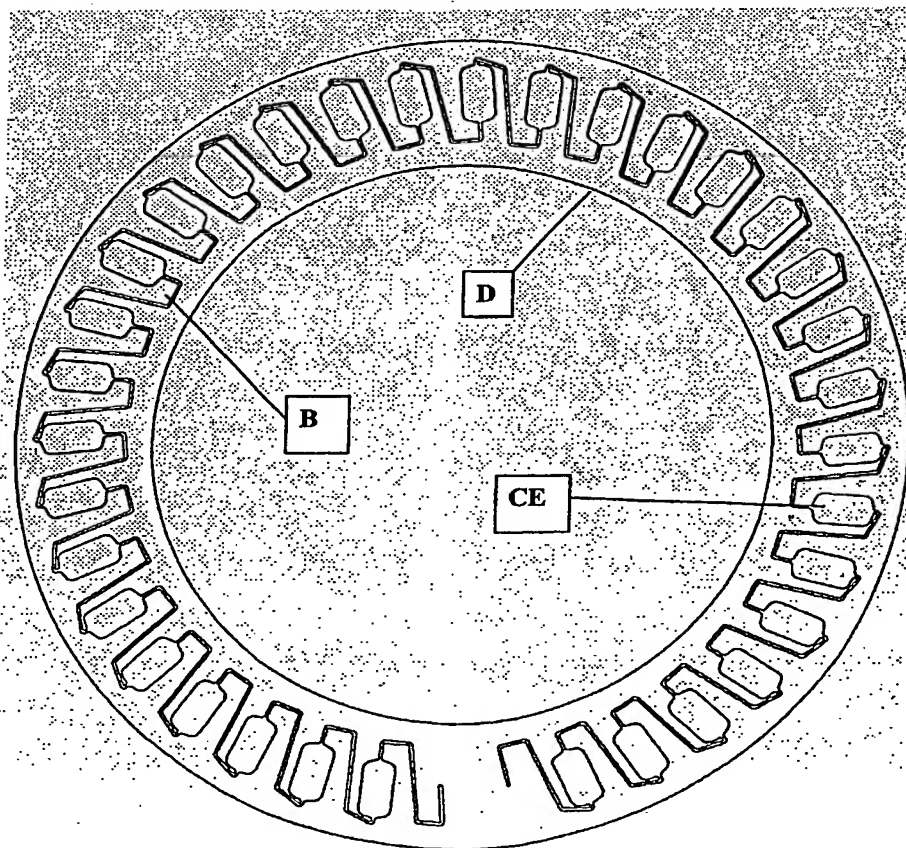


FIG.4





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int Application No  
 PCT/FR2005/000652

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 G01N30/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 G01N B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 877 523 A (NUNOGAKI YOSHIKI) 31 October 1989 (1989-10-31) cited in the application abstract column 1, line 10 - line 18 column 4, line 26 - line 65 figures 1,2	1
X	MURAYAMA ET AL: "A new centrifugal counter-current chromatograph and its application" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 239, 30 April 1982 (1982-04-30), pages 643-649, XP002336797 ELSEVIER figure 3  ----- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2005

Date of mailing of the international search report

23/08/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bravin, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte

Application No

PCT/FR2005/000652

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARCHAL ET AL: "Influence of flow patterns on chromatographic efficiency in centrifugal partition chromatography" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, vol. 869, 11 February 2000 (2000-02-11), page 339-352, XP002336798 ELSEVIER	1
Y	abstract page 341, paragraph 2.1 figures 1,2,4	2,3
Y	ANONYMOUS: "GEPEA Résultats 2001" INTERNET ARTICLE, 'Online!' 2 March 2003 (2003-03-02), pages 1-7, XP002336799 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://web.archive.org/web/20030302075258/http://www.sciences.univ-nantes.fr/physique/recherche/GEPEA/mel_reac.html">http://web.archive.org/web/20030302075258/http://www.sciences.univ-nantes.fr/physique/recherche/GEPEA/mel_reac.html</a> 'retrieved on 2005-07-19! page 3, last paragraph - page 5, line 25	2,3
A	US 6 537 452 B1 (DE LA POYPE FRANCOIS ET AL) 25 March 2003 (2003-03-25) abstract figures 1-8	1-3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No  
PCT/FR2005/000652

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4877523	A	31-10-1989	US 4968428 A	06-11-1990
US 6537452	B1	25-03-2003	FR 2791578 A1	06-10-2000
			AU 3664800 A	16-10-2000
			CA 2368514 A1	05-10-2000
			EP 1166100 A1	02-01-2002
			WO 0058722 A1	05-10-2000

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den  ternationale No  
PCT/FR2005/000652

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7    G01N30/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7    G01N    B01D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, PAJ, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 877 523 A (NUNOGAKI YOSHIKI) 31 octobre 1989 (1989-10-31) cité dans la demande abrégé colonne 1, ligne 10 - ligne 18 colonne 4, ligne 26 - ligne 65 figures 1,2	1
X	MURAYAMA ET AL: "A new centrifugal counter-current chromatograph and its application" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 239, 30 avril 1982 (1982-04-30), pages 643-649, XP002336797 ELSEVIER figure 3	1

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 août 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/08/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bravin, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem internationale No  
PCT/FR2005/000652

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	MARCHAL ET AL: "Influence of flow patterns on chromatographic efficiency in centrifugal partition chromatography" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, vol. 869, 11 février 2000 (2000-02-11), page 339-352, XP002336798 ELSEVIER	1
Y	abrégé page 341, alinéa 2.1 figures 1,2,4	2,3
Y	ANONYMOUS: "GEPEA Résultats 2001" INTERNET ARTICLE, 'Online! 2 mars 2003 (2003-03-02), pages 1-7, XP002336799 Extrait de l'Internet: URL:http://web.archive.org/web/20030302075258/http://www.sciences.univ-nantes.fr/physique/recherche/GEPEA/mel_reac.html> 'extrait le 2005-07-19! page 3, dernier alinéa - page 5, ligne 25	2,3
A	US 6 537 452 B1 (DE LA POYPE FRANCOIS ET AL) 25 mars 2003 (2003-03-25) abrégé figures 1-8	1-3

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Ren seignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der nationale No  
PCT/FR2005/000652

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4877523	A	31-10-1989	US 4968428 A	06-11-1990
US 6537452	B1	25-03-2003	FR 2791578 A1	06-10-2000
			AU 3664800 A	16-10-2000
			CA 2368514 A1	05-10-2000
			EP 1166100 A1	02-01-2002
			WO 0058722 A1	05-10-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**